Aus der inneren Abteilung der Olgaheilanstalt zu Stuttgart (Vorstand: Geheim. Sanitätsrat Dr. Fischer) und der Universitätspoliklinik zu Tübingen (Vorstand: Professor Dr. Nägeli).

Über die Bedeutung des Urobilinogennachweises (nach Ehrlich) im Harn zur Frühdiagnose bei Scharlach.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt durch

Hanna Bidlingmaier

approb. Ärztin.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Cannstatt.

Druck von Wolfgang Drück.

1917.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Tübingen.

Referent:
Professor Dr. Nägeli.

Einleitung.

Die Notwendigkeit der Diagnose und Frühdiagnose bei Scharlach.

a) Die Notwendigkeit der Unterscheidung von scharlachähnlichen Exanthemen vom echten Scharlach.

b) Der Nachweis vieler Autoren vom Vorhandensein von Urobilinogen im Harn bei Scharlach.

c) Über die weittragende diagnostische Bedeutung des Frühauftretens der Urobilinogenreaktion im Harn vor Ausbruch des Exanthems.

Ausführung.

Die Diphtherie- und Scharlachepidemie, die wenige Monate nach Kriegsausbruch in Stuttgart mit einem wuchtigen Emporschnellen auf das Zwei- und Dreifache gegenüber früheren Jahren einsetzte, konnte erst nach zwei Jahren angestrengter Tätigkeit unter Zuhilfenahme rücksichtsloser Durchführung der sanitätspolizeilichen Bestimmungen eingedämmt werden.

Während einerseits aufklärende Flugschriften und Merkblätter bezweckten, daß halserkrankte Kinder möglichst frühzeitig dem Arzt zugeführt wurden, versuchte man andererseits durch sofortige Einweisung der an Diphtherie oder Scharlach erkrankten Kinder in die Krankenhäuser und ebenso die Überweisung verdäch-

tiger Fälle in Quarantäne der Weiterverbreitung Einhalt zu tun.

Trotzdem zeigte sich häufig, daß bei Verbringung eines erkrankten Kindes ins Krankenhaus schon mehr oder weniger zahlreiche Ansteckungen vorgekommen waren. Immerhin ermöglichte bei Angina die bakteriologische Untersuchung eine frühzeitige Diagnose beginnender Diphtherie, während in anderen Fällen, in denen die bakteriologische Untersuchung ein negatives Ergebnis zeigte, häufig genug erst das ausbrechende Exanthem den gefährlichen Charakter der bestehenden Angina verriet.

Nie zuvor wurde der Mangel an Mitteln zur Frühdiagnose von Scharlach so schwerwiegend empfunden.

Bei der großen Ausdehnung der Epidemie waren manche Kinder mit Scharlach und Diphtherie zugleich infiziert, und in einer ganzen Anzahl von Fällen trat ein Scharlachexanthem auf bei Kindern, die einige Tage zuvor in die Diphtherie-Station aufgenommen worden waren.

Wiederum traten im Verlauf der Diphtherie infolge der notwendig gewordenen hohen verabreichten Dosen von Immunserum häufig scharlachähnliche Serumexantheme mit Fiebersteigerung auf. Hier sowohl wie bei den vorerwähnten Fällen war exakte Frühdiagnose von Scharlach von weittragender Bedeutung.

In der Tat erschien uns das Umbersche Verfahren, mit Hilfe der Ehrlichschen Urobilinogen-Reaktion Serum-Exanthem von echtem Scharlach zu unterscheiden, als willkommenes Hilfsmittel. Hatten doch schon mehrere Autoren wie Hildebrandt, Tugendreich festgestellt, daß während des Scharlachs die Urobilinogenmenge im Harn vermehrt ist.

Umber zog im Jahre 1912 aus dieser Tatsache zum erstenmal die praktische Nutzanwendung. Bei der ungewöhnlichen Häufung der Diphtheriefälle in seinem Hamburg-Altonaer Wirkungskreise konnte er auch ein

sich stetig steigerndes Auftreten der Serumexantheme feststellen, die im Okt. 1911 die enorme Höhe von 45,2% aller injizierten Fälle erreichte. Von diesen Serumexanthemfällen waren nicht weniger als 59% scarlatiniform, die teilweise durch die klinische Untersuchung allein überhaupt nicht von gewöhnlichem Scharlach zu unterscheiden waren. Zur praktischen Unterscheidung dieser beiden Krankheitsformen hat sich nach seinen Ermittlungen die Ehrlichsche Urobilinogen-Reaktion sehr brauchbar erwiesen. Er fand, daß in 96% der echten Scharlachfälle die Reaktion positiv war, bei 60 Fällen von scarlatiniformem Exanthem war sie 59mal negativ, einmal zweifelhaft. Umber stellte die Reaktion in der unten angegebenen Weise an (s. S. 7).

Ebenso berichtet Fritz E. R. Schulz über die guten Erfolge, die er mit Hilfe dieser Reaktion zur Bestätigung der Diagnose erzielte. Fast zu gleicher Zeit erzählt E. Rachewilewitsch aus dem St. Petersburger Krankenhaus Prinz Oldenburg über die Ergebnisse der praktischen Anwendung der Ehrlichschen Reaktion, die er bei 300 Patienten der Scharlach-, Masern-, Diphtherie- und Mischinfektions-Abteilung anstellte. Bei den Scharlachkranken wurde dieselbe eingehend fast täglich bis zum 60. Tag durchgeführt.

Sehr im Gegensatz zu Umber und Hesse, der bei 92 Scharlachkranken meistens + R. erhielt, fand er nur bei 80% aller Scharlachfälle pos. R. Eine starke Reaktion, bei der der Harn schon im kalten Zustand sich rot färbte, fand er **nur** bei 20%. Ein entsprechendes Verhältnis der Intensität des Exanthems zu der Reaktionstärke konnte er nicht feststellen. Ja manche Fälle mit sehr starkem Exanthem fallen unter die Rubrik der 20% mit neg. R. Er weist auf die lange Dauer der + R. (2—6 Wochen) hin, welche, wenn sie anfänglich sehr stark aufgetreten war, allmählich abflaute.

Bei Masern reagierten 70% der Fälle positiv, während bei Diphtherie die Reaktion immer negativ war.

Ebenso in seinen Fällen von Serumexanthem. Er schließt daher mit Recht darauf, daß man von der Ehrlichschen U.-R. zur Differentialdiagnose zwischen Diphtherie und Scharlach wohl Gebrauch machen kann.

Die Ergebnisse dieser Berichte ermunterten uns, diese R., wie oben schon erwähnt, zur Unterscheidung von Serum-Exanthem von echtem Scharlach zu verwenden. Da aber die verschiedenen Untersucher ziemlich verschiedene Ergebnisse in bezug auf den Ausfall der R. während der sicher bestehenden Scharlachinfektion erzielten, so versuchten wir bei dem häufigen Eingang von Scharlachfällen durch regelmäßig fortgesetzte Untersuchung unseres Materials auch unsererseits ein klares Bild über die Bedeutung der R. zu erlangen, während wir fernerhin bei den zweifelhaften Fällen nicht versäumen wollten zu erproben, ob der Ehrlichschen U.-R. auch eine frühdiagnostische Bedeutung zukomme.

Zum Vergleiche dehnten wir die Untersuchung auch auf die Masern-, Diphtherie- und Tuberkulose-Abteilung aus und untersuchten gelegentlich auch andere Fälle schwerer allgemeiner Erkrankungen. Die Untersuchung wurde in der von den Autoren angewandten Weise vorgenommen:

Wenige cbcm frischen Harns werden mit wenigen Tropfen des Reaktivs versetzt.

Reaktiv:

Paradimethylamidobenzaldehyd	2,0
Ascit. mur.	30,0
Aqu. dest. ad.	100,0.

Der Ausfall der R. wurde nach der von Umber angegebenen Weise bezeichnet:

Stark positiv: = + + +,
wenn sich der Urin nach Schütteln schon ohne Erwärmung intensiv rot färbt.

Deutlich positiv = + +,
wenn der Harn sich erst nach gelindem Erwärmen rot färbt.

positiv = +,
wenn Rotfärbung erst nach Kochen eintritt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung mögen in folgendem in Form von Tabellen zur deutlicheren Veranschaulichung dargestellt werden.

Die I. Tabelle umfaßt 89 Fälle, die mit klinisch diagnostizierbarem Scharlach in die Abteilung eingeliefert wurden. Der Grad der Erkrankung sowie der Eintritt von Komplikationen während des Verlaufs sind in den Rubriken jeweils vermerkt. Die Feststellung der Krankheitsdauer bis zum Tage der Einlieferung wurde möglichst genau teils nach den Angaben des vorbehandelnden Arztes, teils des Schularztes vorgenommen. Immerhin waren wir in einer ganzen Reihe von Fällen nur auf die ungefähren Angaben der Angehörigen angewiesen. (Siehe Tabelle I.)

Die folgende II. Tabelle umfaßt 31 Fälle von Scharlacherkrankungen, welche bei der Einlieferung klinisch nicht zu diagnostizieren, teilweise sogar recht zweifelhaft waren. Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, war in keinem Falle direkt bei der Aufnahme ein Exanthem vorhanden (in einem Falle trat es erst am vierten Tag nach der Ankunft auf). Auch die Angina und die sonstigen Halserscheinungen waren in keinem Falle derartig beschaffen, daß Scharlach mit Sicherheit angenommen werden konnte. (Siehe Tabelle II.)

25 Fälle von scarlatiniformem Serumexanthem, die klinisch von echtem Scharlach nicht zu unterscheiden waren, wiesen stets eine — R. auf.

Die R. blieb auch dauernd negativ, und die Beobachtung zeigte, daß ein Scharlach tatsächlich nicht vorgelegen hatte.

Unter 789 Fällen von Diphtherie im Jahr 1915 trat während des Verlaufs bei 11 Fällen ein scarlatiniformes Exanthem und zugleich + Reaktion auf. Alle diese Fälle wurden sofort auf die Scharlachstation und zwar zunächst in einen besonderen Raum gelegt; der Verlauf sicherte jedesmal die Diagnose Scharlach.

Bei Diphtherie selbst war die R. fast immer negativ, jedoch sei die Tatsache erwähnt, daß von 14 Fällen schwerster, maligner Diphtherie, die moribund eingeliefert wurden, 8 = + + + R. zeigten, während die übrigen negativ reagierten.

24 Fälle von Scharlach, kompliziert mit echter Diphtherie, zeigten folgendes Verhalten:

13 = — R.
8 = + R.
2 = + + R.
1 = 14 Tage lang — R.
dann 5 Tage lang + + + R.

Alle diese Fälle wurden mit Immunserum behandelt und verliefen durchaus gutartig.

Von 26 Fällen verschiedener Diagnose hatten:

15 Fälle lakunäre Angina — R. In keinem dieser Fälle trat Scharlach-Exanthem auf.

6 Fälle von Lungentuberkulose:

4 = — R.
2 = + R. mit Fieber von
1. morgens 38,4°, abends 39,4°,
2. „ 38,2°, „ 39,6°.

1 typhöse Form von Miliartuberkulose mit Continua zwischen 39,4° und 40,3° (Widal —) hatte während der Zeit der Continua immer + + + R.

1 schwere Pneumonie mit metapneumonischem Empyem zeigte während des Fieberstadiums + R.

1 sehr schwere Polyarthritis mit Fiebersteigerungen bis zu 40,1° = + R.

1 Endocarditis mit Ödem und Ascites — R.

Ein 13jähriges Mädchen kam mit der Diagnose Dysenterie.

Eiweiß		+
Diazo	+ + +	
Urob. R.		+ +
Widal	1 : 100	= +
	1 : 200	= +
	usw. + bis 1 : 3000!	

Sie mußte in die Typhusstation nach Cannstatt verlegt werden und entzog sich unserer weiteren Beobachtung.

So gewinnen wir aus der Benzaldehydreaktion, wenn wir gelernt haben, ihre Intensität schon einfach klinisch zu würdigen, diagnostische Stützen von Bedeutung, namentlich für die Differentialdiagnose, dann auch für die Schwere der Krankheit bei fortlaufender täglicher Kontrolle der Reaktion.

Es muß aber doch darauf hingewiesen werden, daß bei Erwachsenen zum Teil die Verhältnisse anders liegen, da wir bei Erwachsenen recht oft bei Erwärmen des Urins + R. erhalten, sogar bei Gesunden.

Das hier Angeführte kann also nur für das Kindesalter als gültig angesehen werden.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Nägeli für die gütige Unterstützung, Herrn Geheim. Sanitätsrat Dr. Fischer für die freundliche Überlassung des Materials und Herrn Dr. Knapp, Oberarzt der inneren Abteilung, für die liebenswürdige Förderung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

1. E. Rachmilewitsch, Paradimethylamidobenzaldehyd-Reakt. v. Ehrlich im Harn bei Scharlach, Masern und Diphtherie und verschiedenen Mischinfektionen. Jahrbuch der Kinderheilkunde, 31. Band, II. Heft. Febr. 1915.
2. F. Umber, Scharlachartige Serumex. und ihre Unterscheidung von echtem Scharlach durch die Ehrlich. sche Amidobenzaldehydreaktion. Med. Klinik 1912 Nr. 8.
3. Fritz R. Schulz, „Beitrag zur Serumkrankheit". Berliner Klinische Wochenschrift vom 2. März 1914.
4. Preisich, Cornet, „Über Scharlach". Jahrb. d. Kinderheilkunde, 75, S. 213—221.
5. Schelenz, Curt, Meine Beobachtungen über die Urobilinogen-Ausscheidung. Med. Klinik 9, Nro. 16, S. 622, Jahrgang 1913.
6. Tachan, Paul, „Leberinsuffizienz bei Scharlach". Jahrbuch f. Kinderheilkunde Bd. 77, S. 534, Jahrg. 1913.
7. Olabrese, Francesco, Klinische Proben bei einer Scharlachepidemie. Gaz. international d. med. chir., Jg. 1913, Nro. 51, S. 1212—1215.
8. Bemhardt, Georg, Die Äthiologie des Scharlachs. Hypothesen, die nied. Bakterien, von den Protozoen zum Gegenstand selber.
9. Fischl, Rudolf, Vom Scharlach. Ärztl. Fortbildungsvortrag. Med. Klinik 9, S. 319—321 und 361—364.
10. Adolf Baigel, „Über Lebercirrhose im Kindesalter bei Scarlatina". Jahrbuch f. Kinderheilkunde 65, S. 393, Jg. 1907.

11. Fritz Erk, Beitrag zur Serumkrankheit, Berl. Klin. Wochenschrift. März 1914.
12. Hesse, Medizinische Klinik 1913 (Referat).
13. Tugendreich, „Mitteilungen über Urobilinurie im Kindesalter". Archiv f. Kinderheilkunde 1904.
14. Hildebrandt, „Studien über Urobilinurie und Ikterus". Habilitationsschrift 1906.
15. Hildebrandt, „Das klinische Verhalten der Leber bei Scharlach". Münch. Med. Wochenschrift Nro. 48, 1910.
16. Mayer-Betz, „Die Lehre vom Urobilin". Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Band XII.

Lebenslauf.

Ich, Hanna Bidlingmaier, bin geboren in Lauffen a. N. am 4. Juli 1885 als Tochter des Oberlehrers a. D. Bidlingmaier daselbst. Nach Absolvierung der Oberrealschule in Heilbronn a. N., wo ich im Sommer 1910 das Zeugnis der Reife erhielt, bezog ich die Universitäten München, Freiburg i. Br. und Tübingen zum Studium der Medizin. In Tübingen bestand ich W.-S. 1915/16 das medizinische Staatsexamen. Das praktische Jahr absolvierte ich an der Olgaheilanstalt in Stuttgart. Im Februar 1917 erhielt ich meine Approbation als praktische Ärztin.

Tabelle I.

89 Fälle von klinisch diagnostizierbarem Scharlach.

Krankheitstag	1. Fall: Ganz leichtes Exanthem	2. Leichtes Exanthem, normaler Scharlach	3. Schwaches Exanthem	4. Schon mit Schuppung vom Schularzt eingesandt	5. Schwaches Exanthem	6. Abortiver Scharlach	7. Kompliziert mit Nephritis und Masern	8. Leichter Scharlach	9. Normaler Scharlach	10. Starkes Exanthem	11. Scarlatina simplex	12. Schwerer Scharlach	13. Starkes Exanthem, schwerer Scharlach	14. War zuers Hause zu wurde c nach Ein von Drü schwellung geliefe
1.	–				–	–					–	–	–	
2.	–	–	–		–	–	–	–			–	–	–	
3.	–	–	–		Schuppung –	–	–	–		–	Schuppung –	–	+	
4.	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–	+	–
5.	–	–	–	–	–	–	–	Ostitis media +	Schuppung –	+	–	Drüsenschwellg. + +	+ +	–
6.	–	Schuppung –	–	–	–	–	+	+	–	+	–	+ +	+	+
7.	–	–	–	–	–	–	Nephritis +	+	–	–	–	+ +	+	+
8.	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	+	–	+
9.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
10.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
11.	–	–	–	–	–	–	Masern –	–	–	–	–	–	–	–
12.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
13.							–							
14.							–							

Krankheitstag	35 Fälle hatten + R. etwa 12 bis 16 Tage lang; einige leichte Drüsenanschwellungen und kurze Zeit + + R. Alle verliefen mit dem Bild der Scarlatina simplex. Ein Beispiel des Verlaufs der R.: +	30 Fälle mit + + R. Einzelne mit leichten Nephritiden in der 2., 3. und 5. Woche. Sonst normaler Verlauf bis auf einen Fall (79). Ein Beispiel des Verlaufs der R.: + +	79.	80. und 81. Starkes Exanthem, Angina, Benommenheit	82.	83.	84.	85.	86.	87.	88.	89 Drüs rezi
						Schwere septische Fälle						
						Leichtes Exanthem		Benommenheit		Sehr schwere Fälle		
						+ + +						
1.	+	+ +		+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +		Drüse
2.	+	+ +	+ +	+ + +	+ + +	Drüsenschwellg. + + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +		div, d
3.	+	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	Drüsenschwellg. + + +	+ + +	+ + +	+ + +		Tage Entlas
4.	+	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +		also 8 nach B
5.	+	+ +	Drüsenschwellg. + + +	+ +	+ + +	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +		des S lachs, w
6.	+	+ +	+ + +	+ +	+	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +		kam
7.	+	+ +	+ + +	+ +	+	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +		8 Tage
8.	+	+ +	+ +	+	–	+	Nephritis + + +	+ + +	+ + +	+ + +		+ + hat
9.	+	+ +	+ +	+	–	–	+ + +	+ + +	+ +	+ + +		
10.	+	+ +	Benommenheit + +	+	–	–	+ + +	+ + +	+ +	+ + +		
11.	+	+	+ + +	–	–	–	+ + +	+ + + †	+ + +	+ + +		
12.	+	+	+ + + †	–		–	+ + +		+ + +	+ + +		
13.	–	–					+ + +		+ + +	+ + +		
14.							+ + +		+ + +	+ + +		
15.							–		+ + +	+ + +		
16.									+ + +	+ + + †		
17.									+ + + †			

Tabelle II (I).

31 Fälle von Scharlacherkrankungen, welche bei der Einlieferung klinisch nicht zu diagnostizieren waren.

Krankheitstag	Ur.-Reakt.	2 Fälle	Ur.-Reakt.	3. Fall	Ur.-Reakt.	4. Fall	Ur.-Reakt.	5. Fall	Ur.-Reakt	6. und 7. Fall
Ankunft	—	nie Exanthem, nur Schuppung am 5. Tag.	—	Angina.	—	Angina.	—	Ex. ganz schwach 1 Std. nach Ankunft.	—	
1.	—		—	schwaches Exanthem nur nach dem Bad!	—		—		—	Angina.
2.	—		—		—	Exanthem, leicht und ganz kurz dauernd.	—		—	Exanthem, beim einen stark, beim andern ganz schwach.
3.	—		—		—		—	o	+	
4.	—		—		—		—		+	o
5.	—		—		—		—		+	o
6.	—		—		—		—		+	
7.	immer —		immer —		immer —				—	
8.									—	
9.									—	
10.									—	Der Pat. mit schwachem Ex. war schon 2 Tage vorher mit Ekzem in die Anstalt eingeliefert worden, deshalb wurde die Scharlachangina sofort entdeckt.
11.									—	

Krankheitstag	Ur.-Reakt.	8. Fall	Ur.-Reakt.	9. Fall	Ur.-Reakt.	10. Fall	Ur.-Reakt.	11. Fall	Ur.-Reakt.	12. Fall
Ankunft	+	Angina stark.	+	Exanthem — ca. 3 Stunden nach Ankunft.	+	Exanthem — schwach — ca. 5 Stunden n. Ankunft.	+	Exanthem; stark; 5 Std. nach Ankunft.	+	Angina.
1.	+		+	Schwach!	+		+		+	
2.	+	Exanthem — schwach.	+		+		+		+	Exanth.; schwach; dauerte nur ca. 3 Stunden!
3.	++		+	o	+		+		+	
4.	+	o	+		+		+		+	
5.	+		+		+		+		+	
6.	+		+		+		+	o	+	
7.	+		+		+		+		+	
8.	—		—		+		+		—	
9.	—		—		—		+		—	
10.	—		—		—		+		—	